

27 特発性基底核石灰化症

○ 概要

1. 概要

1930 年、ドイツの病理学者 Theodor Fahr(1877~1945)が病理学的な症例報告をして、その名前が病名につけられている。しかし、ファール(Fahr)病という病名は疾患概念として曖昧なところがあり、これまでも多くの名称が用いられてきたが、現在、海外では主に primary familial brain calcification(PFBC)の名称が使われており、国際的な名称、診断基準の統一が必要である

本疾患は、両側基底核に病的な石灰化を認め、下記の診断基準にある鑑別疾患がなされたものを特発性基底核石灰化症(Idiopathic basal ganglia calcification:IBGC)と定義する。さらに、家族例や遺伝子異常が判明した症例は、家族性特発性基底核石灰化症(familial idiopathic basal ganglia calcification:FIBGC)に分類する。PFBC と同義である。

2. 原因

FIBGC 症例において、リン酸トランスポーターの1つである type III sodium-dependent phosphate transporter 2(PiT2)を code する遺伝子 *SLC20A2* の変異が報告された。日本人の症例においても、家族例で半数にこの遺伝子変異を認め、病態解明への大きな milestone となった。

さらに *PDFGRB*、*PDGFB*、*XPR1*といった常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式、*MYORG*、*JAM2* といった常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式の原因遺伝子も報告されている。

3. 症状

無症状からパーキンソン症状など錐体外路症状、小脳症状、精神症状(前頭葉症状等)、認知症症状をきたす症例まで極めて多様性がある。若い人で頭痛、てんかんを認めることも少なくない。本疾患は若年発症例もあり、緩徐進行性である。また、偶発的に頭部 CT 所見から見つかることもある。発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ(paroxysmal kinesigenic dyskinesia:PKD)を症状とする場合もある。中には、中年以降に認知症を呈する小阪・柴山病(Diffuse neurofibrillary tangles with calcification:DNTC)と鑑別に苦慮する症例も少なくない。

4. 治療法

根本的な治療法はまだ見つからない。遺伝子変異を認めた患者の疾患特異的 iPS 細胞や PiT2、血小板由来成長因子(PDGF)を軸に創薬の研究がなされている。対症療法ではあるが、不随意運動や精神症状に quetiapine など抗精神病薬が用いられている。また病理学的にもパーキンソン病を合併する症例があり、抗パーキンソン病薬、PKD では carbamazepine が効果を認めている。

5. 予後

アルコールを多飲する症例では、精神症状や脳萎縮を来しやすい。原因遺伝子などによって、脳内石灰化の進行や予後は変わってくると予測される。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)
100 人未満
家族例:40 家系、孤発例約 200 例(研究班の登録)
2. 発病の機構
不明(遺伝子異常が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立
4. 長期の療養
必要(緩徐進行性である。)
5. 診断基準
あり(研究班による診断基準)
6. 重症度分類
modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが
3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

1. 臨床症状

下記に示すような 緩徐進行性の精神・神経症状を呈する。

頭痛、精神症状(脱抑制症状、アルコール依存症など)、てんかん、精神発達遅延、認知症、パーキンソニズム、不随意運動(PKD など)、小脳症状などの精神・神経症状 がある。

注1 PKD: paroxysmal kinesigenic dyskinesia 発作性運動誘発性ジスキネジア

注2 無症状と思われる若年者でも、問診等により、しばしば上記の症状を認めることがある。
神経学的所見で軽度の運動機能障害 スキップができないなどを認めることもある。

2. 画像所見

頭部 CT 上、両側基底核を含む病的な石灰化を認める。

脳以外には病的な石灰化を認めないのが特徴である。病的とする定義は、大きさとして斑状(長径で 10mm 以上のものを斑状、10mm 未満は点状)以上のものか、あるいは点状の両側基底核石灰化に加えて小脳歯状核、視床、大脳皮質脳回谷部、大脳白質深部などに石灰化を認めるものと定義する。

注1 高齢者において生理的石灰化と思われるものは除く。

注2 石灰化の大きさによらず、原因遺伝子が判明したものや、家族性で類似の石灰化をきたすものは病的石灰化と考える。

3. 鑑別診断

下記に示すような脳内石灰化を二次的にきたす疾患が除外できる。

主なものとして、副甲状腺疾患(血清カルシウム(Ca)、無機リン (Pi)、iPTH が異常値)、偽性副甲状腺機能低下症(血清 Ca 低値)、偽性偽性副甲状腺機能低下症(Albright 骨異栄養症)、コケイン(Cockayne)症候群、ミトコンドリア病、エカルディ・グティエール(Aicardi Goutières)症候群、ダウン(Down)症候群、膠原病、血管炎、感染(HIV 脳症など、EB ウイルス感染症など)、中毒・外傷・放射線治療などを除外する。

注1 iPTH: intact parathyroid hormone インタクト副甲状腺ホルモン

注2 小児例では、上記のような先天代謝異常症に伴う脳内石灰化である可能性も推測され、全ゲノム解析などの遺伝子検索が望まれる。

4. 遺伝学的検査

これまでに報告されている IBGC の原因遺伝子は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式では *SLC20A2*, *PDGFRB*, *PDGFB*, *XPR1*、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式では *MYORG*, *JAM2* があり、これらに変異を認めるもの。

5. 病理学的検査

病理学的に脳内に病的な石灰化を認め、DNTC を含む他の変性疾患、外傷、感染症、ミトコンドリア病などの代謝性疾患などが除外できるもの。

注 1 DNTC: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (別名、小阪-柴山病) この疾患の確定診断は病理学的診断であり、生前には臨床的に IBGC との鑑別に苦慮する。

<診断のカテゴリー>

Definite1: 1、2、3、4の全てを満たすもの。

Definite2: 1、2、3、5の全てを満たすもの。

Probable: 1、2、3の全てを満たすもの。

Possible: 1かつ2を満たすもの。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である。	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養(N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸(R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。